

## Профілактика невиношування вагітності після індукції овуляції в жінок з ендокринним непліддям в анамнезі

Л. Б. Маркін<sup>A-C,E,F</sup>, К. Л. Шатилович<sup>\*A-D,F</sup>, Г. Б. Семенова<sup>B,E,F</sup>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:** індукція овуляції, гіперандрогенія, гіперпролактинемія, гіпоталамо-гіпофізарна система, невиношування вагітності.

**Запорізький медичний журнал.** – 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 484–490

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2019.4.173345

**\*E-mail:**  
shatik2@ukr.net

Призначення скоригованої підтримувальної гормональної терапії в ранні терміни індукованої вагітності – один із найбільш ефективних засобів, що сприяють зниженню репродуктивних втрат.

**Мета роботи** – удосконалення підтримувальної гормональної терапії в ранні терміни індукованої вагітності в пацієнток з ендокринним непліддям різного ґенезу в анамнезі.

**Матеріали та методи.** У 44 жінок з індукованою одноплідною вагітністю та ановуляторним непліддям в анамнезі та у 20 здорових вагітних здійснювали ультразвуковий і гормональний моніторинг I триместру вагітності. Залежно від динаміки гормональних змін пацієнткам з індукованою вагітністю призначали коригувальну гормональну терапію. Основним критерієм ефективності лікувальних заходів вважали пролонгування вагітності до 12 тижнів. Статистичне опрацювання виконали, застосовуючи пакет програм StatSoft «Statistica» v.6.0, Microsoft Excel XP.

**Результати.** Незважаючи на екзогенне введення гестагенів, у групі жінок з ановуляторним непліддям в анамнезі встановлена висока частота загрози викидня (47,7 %), патології хоріона (29,5 %), переривання вагітності (27,3 %). У пацієнток із перерваною вагітністю з гіпоталамо-гіпофізарною недостатністю (ГН) гормональний моніторинг показав початково низький рівень β-субодиниці хоріонічного гонадотропіну (β-ХГ), нормальний рівень прогестерону (П), однак неадекватний приріст β-ХГ і П у динаміці; в пацієнток із гіперпролактинемією – надвисокі концентрації П, нормальний рівень β-ХГ у ранні терміни вагітності та поступове зниження їхнього рівня протягом I триместру; в пацієнток із гіперандрогенією (ГА) – надвисокі концентрації П на початку та прогресивне їхнє зниження протягом I триместру, недостатній приріст β-ХГ від початку дослідження, що поєднувалось із підвищеними рівнями андрогенів – дегідроепіандростерон-сульфату та/або вільного тестостерону.

**Висновки.** Під час спостереження за індукованою вагітністю в пацієнток з ендокринним непліддям в анамнезі від початку I триместру необхідно встановлювати концентрацію гормонів П і β-ХГ для призначення відповідної гормональної підтримки. Критичними для цих вагітних є перші тижні гестації (гіперконцентрації гормонів) і середина I триместру (регресія жовтого тіла). Адекватний приріст β-ХГ на тлі нормо- або гіперпрогестеронемії в жінок із ГА та ГПРЛ протягом перших тижнів вагітності є показанням для скасування екзогенного введення гестагенів із можливим продовженням терапії надалі після 6–7 тижня гестації під контролем рівня П і β-ХГ у динаміці. Пацієнтки з ГН повинні отримувати постійну гормональну підтримку гестагенами від початку вагітності у високих терапевтичних дозах.

**Ключевые слова:** индукция овуляции, гиперандрогения, гиперпролактинемия, гипоталамо-гипофизарная система, беременность осложнения.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 484–490

## Профілактика невынашивания беременности после индукции овуляции у женщин с эндокринным бесплодием в анамнезе

Л. Б. Маркин, Е. Л. Шатилович, Г. Б. Семенова

Назначение скорректированной поддерживающей гормональной терапии в ранние сроки индуцированной беременности – одно из наиболее эффективных средств, способствующих снижению репродуктивных потерь.

**Цель работы** – усовершенствование поддерживающей гормональной терапии в ранние сроки индуцированной беременности у пациенток с эндокринным бесплодием различного генеза в анамнезе.

**Материалы и методы.** У 44 женщин с индуцированной одноплодной беременностью и ановуляторным бесплодием в анамнезе и у 20 здоровых беременных проводили ультразвуковой и гормональный мониторинг I триместра беременности. В зависимости от динамики гормональных изменений пациенткам с индуцированной беременностью назначали корректирующую гормональную терапию. Основным критерием эффективности лечебных мероприятий считали пролонгирование беременности до 12 недель. Статистическую обработку проводили с применением пакета программ StatSoft «Statistica» v.6.0, Microsoft Excel XP.

**Результаты.** Несмотря на экзогенное введение гестагенов, в группе женщин с ановуляторным бесплодием в анамнезе установлена высокая частота угрозы выкидыша (47,7 %), патологии хоріона (29,5 %), прерывания беременности (27,3 %). У пациенток с прерванной беременностью с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью (ГН) гормональный мониторинг показал изначально низкий уровень β-субъединицы хоріонического гонадотропина (β-ХГ), нормальный уровень прогестерона (П), однако неадекватный прирост β-ХГ и П в динамике; у пациенток с гиперпролактинемией (ГПРЛ) – сверхвысокие концентрации П, нормальный уровень β-ХГ в ранние сроки беременности и постепенное снижение их уровня в течение I триместра; у пациенток с гиперандрогенією (ГА) – сверхвысокие концентрации П в начале и прогрессирующее их снижение в течение I триместра, недостаточный прирост β-ХГ с начала исследования, сочетавшийся с повышенным уровнем андрогенов – дегідроепіандростерона сульфата и/или свободного тестостерона.

**Висновки.** При веденні індукованої вагітності у пацієнок з ендокринним бесплодієм в анамнезі в початку I триместра необхідно визначати концентрацію гормонів П і β-ХГ для підбору відповідної гормональної підтримки. Критичними для цих вагітних є перші тижні гестації (гіперконцентрації гормонів) і середина I триместра (регресія жовтого тіла). Адекватний приріст β-ХГ на фоні нормо- або гіперпрогестеронемії у жінок з ГА і ГПРЛ в перші тижні вагітності – показання до відміни екзогенного введення гестагенів з наступним можливим продовженням терапії після 6–7 тижнів гестації під контролем рівня П і β-ХГ в динаміці. Пацієнтки з ГГН повинні отримувати постійну гормональну підтримку гестагенами з початку вагітності в високих терапевтичних дозах.

## Prevention of miscarriage following ovulation induction in women with endocrine infertility in anamnesis

L. B. Markin, K. L. Shatylovykh, H. B. Semenyna

Prescription of adjusted maintenance hormonal therapy during early stages of induced pregnancy is one of the most effective means of reducing reproductive losses.

**Aim.** To improve the maintenance hormonal therapy during early stages of induced pregnancy in patients with endocrine infertility of various genesis in anamnesis.

**Materials and methods.** In total, 44 women with induced singleton pregnancy and anovulatory infertility in anamnesis and 20 healthy pregnant women underwent ultrasound and hormonal monitoring during the first trimester of pregnancy. Depending on the dynamics of hormonal changes, corrective hormonal therapy was prescribed for patients with induced pregnancy. Prolongation of pregnancy up to 12 weeks was considered to be the main criterion for the evaluation of the therapeutic measures effectiveness. Statistical processing of data was performed using the programs StatSoft Statistica v.6.0, Microsoft Excel XP.

**Results.** Despite the exogenous administration of progestins in the group of women with anovulatory infertility in anamnesis, there were detected high risks of miscarriage (47.7 %), chorionic pathology (29.5 %), abortions (27.3 %). Hormonal monitoring in patients with termination of pregnancy and hypothalamic-pituitary insufficiency revealed an initially low level of β-hCG, normal level of progesterone but an inadequate their rise in dynamics; in patients with hyperprolactinemia – a very high concentration of progesterone, normal β-hCG level in early gestation and its gradual decrease during the first trimester; in patients with hyperandrogenemia – a very high concentration of progesterone at the beginning and progressive its decrease during the first trimester, inadequate rise of β-hCG from the beginning of the study combined with increased levels of androgens – dehydroepiandrosterone sulfate and/or free testosterone.

**Conclusions.** In order to select an appropriate maintenance hormonal therapy, the concentration of progesterone and β-hCG should be determined at the beginning of the first trimester in patients with induced pregnancy and endocrine infertility in anamnesis. The first weeks of gestation (hyperconcentration of hormones) and the middle of the first trimester (corpus luteum regression) are the critical periods for such pregnant women. An adequate rise of β-hCG with normal or increased level of progesterone in women with hyperandrogenism and hyperprolactinemia during the first weeks of pregnancy serves as a reason for withdrawal of exogenous progesterone administration with a possible prolonged therapy after 6–7 weeks of gestation under the dynamic control of progesterone and β-hCG levels. Patients with hypothalamic-pituitary insufficiency should receive constant maintenance hormonal therapy with progestins in high therapeutic doses at the beginning of pregnancy.

### Key words:

induction of ovulation, hyperandrogenism, hyperprolactinemia, hypothalamic-pituitary insufficiency, miscarriage.

Zaporozhye medical journal  
2019; 21 (4), 484–490

Нині у структурі жіночого непліддя ендокринна патологія становить 30–40 % [1]. Як відомо, основною причиною хронічної ановуляції та звичних ранніх втрат вагітності є гіпоталамо-гіпофізарна недостатність (ГГН), гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція, представлена здебільшого синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) з гіперандрогенією (ГА), а також гіперпролактинемією (ГПРЛ). Враховуючи неповноцінність стероїдогенезу, ці стани супроводжуються недостатністю лютеїнової фази [6,9]. У зв'язку з запровадженням методів допоміжних репродуктивних технологій, а також успішнішим використанням сучасних стимуляторів овуляції під час лікування ендокринних форм непліддя важливого значення набуває проблема збереження індукованої вагітності [11,15].

У фаховій літературі дискутуються питання щодо призначення гормональної підтримки ранніх термінів індукованих вагітностей препаратами прогестагенової дії. У контексті дискусійних питань ряд авторів, спираючись на гіпотезу про недостатність функції жовтого тіла, вказують на необхідність екзогенного введення великих доз гестагенів [12,14], в інших публікаціях висвітлені рекомендації щодо обмеження приймання прогестероноподібних препаратів часом завершення лютеїнової

фази стимульованого циклу, обґрунтовуючи це негативним впливом високих концентрацій прогестерону на репродуктивну систему плода [13,16].

Подібна невизначеність, відсутність чітких рекомендацій, високе емоційне навантаження в пацієнтів (тривалість і вартість лікування непліддя, довгоочікувана вагітність) призводять до емпіричного, «на всякий випадок» призначення препаратів прогестеронової ряду в середньо- або мінімально-терапевтичних дозах.

### Мета роботи

Удосконалити підтримувальну гормональну терапію в ранні терміни індукованої вагітності в пацієнок з ендокринним непліддям різного ґенезу в анамнезі.

### Матеріали і методи дослідження

У групу спостереження включили 44 жінки віком 20–42 роки з індукованою одноплідною вагітністю в терміні від 2 до 12 тижнів, ановуляторним непліддям в анамнезі. Причиною хронічної ановуляції в 11 пацієнок була ГГН, у 19 – ГА (яєчникова ГА – в 9, наднирникова ГА – в 7,

**Таблиця 1.** Частота ускладнень перебігу першого триместру вагітності, n (%)

Ускладнення	ГГН (n = 11)	ГА (n = 19)	ГПРЛ (n = 14)
Загроза викидня	5 (45,5 %)	11 (57,8 %)*	5 (35,7 %)*
Патологія хоріона	3 (27,3 %)	6 (31,6 %)	4 (28,6 %)
Викидень	2 (18,2 %)	4 (21,1 %)	1 (7,1 %)*
Завмерла вагітність	1 (9,1 %)	3 (15,8 %)*	1 (7,1 %)

\*: вірогідність різниці між підгрупами ( $p < 0,05$ ).

змішана ГА – у 3 випадках), в 14 – ГПРЛ. Перед початком індукції овуляції здійснювали корекцію метаболічних та ендокринних порушень. Протягом кількох циклів пацієнтки з ГГН отримували циклічну естроген-гестагенну замісну терапію [4]. При СПКЯ для корекції ГА наднирничкового ґенезу призначали глюкокортикоїди (дексаметазон 0,125–0,500 мг/добу, преднізолон 2,5–10,0 мг/добу), змішаного ґенезу – глюкокортикоїди та гестагени (дидрогестерон 20 мг/добу з 14 до 25 день циклу), яєчникового ґенезу – комбіновані естроген-гестагенні препарати з антиандрогенною дією при циклічному контролі рівня гормонів [6]. За наявності метаболічного синдрому та СПКЯ терапію доповнювали заходами зі зниження маси тіла й подолання інсулінорезистентності (метформін 1000–1500 мг/добу) [10]. Для підготовки до вагітності жінкам із ГПРЛ призначали комплекс лікувально-профілактичних заходів із використанням двофазних контрацептивів, системної ензимотерапії, імуномодулювальних засобів; корекція гіперпролактинемії – агоністами дофаміну (достинекс 0,25–0,50 мг/тиждень) [9].

Вагітність у пацієнток досягнута за допомогою індукції овуляції кломіфеном цитратом, який вводили з 5 дня циклу, починаючи з 50–100 мг/добу протягом 5 днів. У кожному циклі стимуляції дозу збільшували на 50 мг/добу, максимум до 250 мг/добу. За наявності зрілого фолікула (18–22 мм), при товщині ендометрію  $\geq 8$  мм, достатній кількості цервікального слизу вводили овуляторну дозу людського хоріонічного гонадотропіну (10000 OD). 9 пацієнткам із ГГН, резистентним до кломіфену цитрату, індукцію овуляції здійснювали рекомбінантним фолікулостимулюючим гормоном (пурегоном) у дозі 100 МО/добу протягом 5–7 днів із наступною корекцією дози та тривалості введення препарату [4].

Відповідно до вимог клінічних протоколів № 787 «Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» (2013 р.) та № 624 «Невиношування вагітності» (2008 р.), для підтримки функції жовтого тіла в лютеїнову фазу та у I триместрі індукованої вагітності вводили препарати прогестерону в середньотерапевтичних дозах (мікронізований прогестерон у дозі 200–400 мг, дидрогестерон – 10–20 мг щоденно) [7,8]. Залежно від динаміки гормональних змін пацієнткам призначали коригувальну гормональну терапію, основним критерієм ефективності вважали пролонгування вагітності до 12 тижнів.

Під час вагітності крім систематичного клінічного спостереження здійснювали ультразвуковий моніторинг, під час якого визначали наявність плідного яйця в матці, серцебиття ембріона, відповідність його розвитку гестаційному терміну, особливості розвитку хоріона, наявність/відсутність жовтих тіл в яєчниках (апарати

експертного класу Medison, SONOACE 8000 EX (prime) і Logic 2000).

Після підтвердження маткової одноплідної вагітності ультразвуковим методом у всіх пацієнток кожні 2 тижні в сироватці крові методом ECLIA (імунохімічний з електрохемилюмінесцентною детекцією) визначали концентрацію прогестерону (П),  $\beta$ -субодіниці хоріонічного гонадотропіну ( $\beta$ -ХГ); у пацієнток з ГА – додатково рівень вільного тестостерону (Т) і дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С), із ГПРЛ – рівень пролактину (ПРЛ) [3,5].

Група контролю – 20 здорових жінок із фізіологічним перебігом спонтанної вагітності.

Усі пацієнтки дали згоду на обробку персональних даних, участь у клінічному дослідженні.

Статистичне опрацювання виконали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), Microsoft Excel XP. Кількісні ознаки в порівнюваних групах описані як середнє арифметичне значення (М) зі стандартною похибкою середньої величини (m). Якісні номінальні ознаки – як абсолютні та відносні частоти у відсотках. Порівняння кількісних величин у групах виконали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні та Kruskal-Wallis ANOVA test, відносних величин – за критерієм  $\chi^2$ . Вірогідною вважали різницю при  $p < 0,05$ . Наведені графіки показують динаміку змін гормонів (М) залежно від терміну вагітності в пацієнток з ускладненим і фізіологічним її перебігом.

## Результати

У жінок із фізіологічним перебігом вагітності концентрація прогестерону (П),  $\beta$ -ХГ у сироватці крові прогресивно зростала зі збільшенням терміну гестації (П – з  $18,3 \pm 4,2$  до  $51,2 \pm 9,6$  нг/мл;  $\beta$ -ХГ – з  $320,0 \pm 63,6$  до  $196000,0 \pm 6251,8$  мМО/мл відповідно,  $p < 0,05$ ), рівень ДГЕА-С помірно знижувався з  $132,3 \pm 29,6$  до  $95,4 \pm 22,1$  мкг/дл, концентрація вільного Т залишалася відносно стабільною протягом I триместру ( $3,6 \pm 0,4$  нмоль/л) ( $p > 0,05$ ), рівень ПРЛ відповідав нормативним значенням для терміну 3–4 тижні ( $37,6 \pm 12,4$  нг/мл), повторно його не визначали. У всіх пацієнток на 5–6 тижні вагітності УЗД показало наявність одноплідної вагітності, яка прогресує, в одному з яєчників візуалізувалося жовте тіло.

Аналіз особливостей перебігу та основних ускладнень індукованих вагітностей показав результати, що наведені в таблиці 1.

Незважаючи на екзогенне введення гестагенів, у групі жінок з індукованою вагітністю та ановуляторним непліддям в анамнезі встановлена висока частота загрози викидня (47,7%), патології хоріона (29,5%), переривання вагітності (27,3%). У підгрупах спостереження 71,4% вагітностей, що перервані на ранніх термінах, припадали на завмерлу вагітність, здебільшого ембріон припиняв розвиватися в терміні 6–8 тижнів.

На відміну від інших підгруп, гормональні дослідження в підгрупі ГГН показали від початку спостереження зниження порівняно з фізіологічною вагітністю рівня  $\beta$ -ХГ (в 1,8 раза) в пацієнток, вагітність яких перервалася (рис. 1). Концентрації П наближалися до нормальних значень, що забезпечувалось екзогенним введенням гестагенів ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Так, початковий (3–4-тиж-

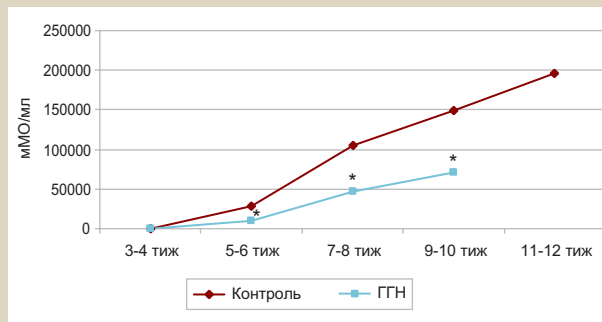


Рис. 1. Концентрація  $\beta$ -ХГ (мМО/мл) у пацієток підгрупи ГГН із невиношуванням і пацієток із фізіологічним перебігом вагітності.

\*: вірогідність різниці з показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

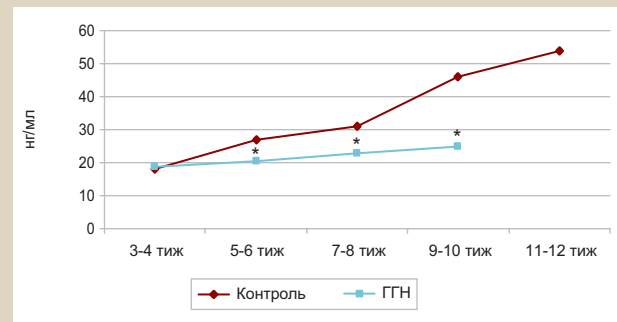


Рис. 2. Концентрація П (нг/мл) у пацієток підгрупи ГГН із невиношуванням і пацієток із фізіологічним перебігом вагітності.

\*: вірогідність різниці з показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

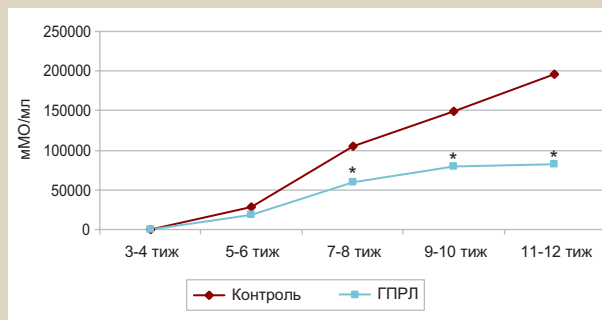


Рис. 3. Концентрація  $\beta$ -ХГ (мМО/мл) у пацієток підгрупи ГПРЛ із невиношуванням і пацієток із фізіологічним перебігом вагітності.

\*: вірогідність різниці з показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

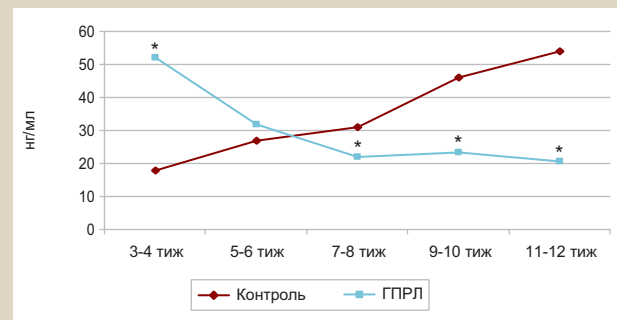


Рис. 4. Концентрація П (нг/мл) у пацієток підгрупи ГПРЛ із невиношуванням і пацієток із фізіологічним перебігом вагітності.

\*: вірогідність різниці з показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

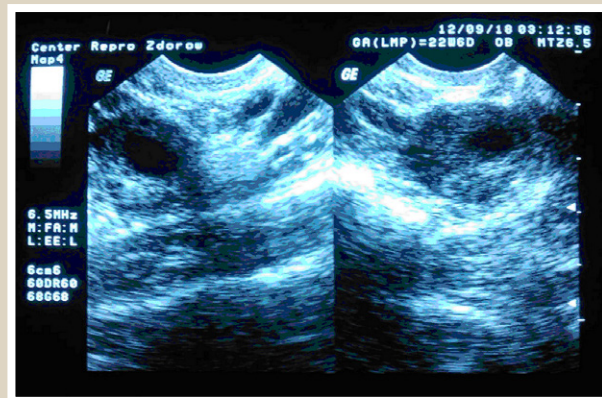


Рис. 5. Вагітність 3–4 тижнів. Візуалізація жовтих тіл в обох яєчниках.



Рис. 6. Вагітність 5–6 тижнів. Ретрохоріальна гематома.

невий) рівень  $\beta$ -ХГ становив  $173,4 \pm 48,5$  мМО/мл, П –  $18,6 \pm 1,3$  нг/мл. Для підтримки функції трофобласту в цих випадках додатково вводили хоріонічний гонадотролін у дозі 1500–3000 МО через кожні 2 дні. Повторне визначення П у сироватці крові в 5–6 тижнів показало відсутність ендogenous продукування П у 6 випадках (рівень П не перевищував цільовий терапевтичний рівень – 25 нг/мл). У цих випадках дозу екзогенного мікронізованого П збільшували до 800 мг/добу, дидрогестерону – до 40 мг/добу. Незважаючи на терапевтичні заходи, у 9,1 % випадків було завмирання вагітності, у 18,2 % – самовільний викидень.

Найнижча частота несприятливих результатів вагітності (14,2 %) встановлена в підгрупі з ГПРЛ.

Гормональний моніторинг показав: концентрація П у сироватці крові вагітних на початку вагітності (3–4 тижнів) перевищувала нормальні показники у 2,9 раза ( $52,7 \pm 6,1$  нг/мл). Рівні ПРЛ і  $\beta$ -ХГ залишались у межах фізіологічного діапазону для цього терміну вагітності ( $45,9 \pm 9,8$  нг/мл та  $383,5 \pm 54,2$  мМО/мл відповідно). Враховуючи результати гормональних досліджень, введення гестагенів продовжили тільки в пацієток із клінічними симптомами загрози викидня, дозу препаратів не збільшували.

Заслугує на увагу поступове зниження рівня П до нормальних (у 5–6 тижнів вагітності) й нижче ( $p > 0,05$ ) та вірогідно нижчий приріст  $\beta$ -ХГ ( $p < 0,05$ ) у пацієток з ускладненим перебігом вагітності (рис. 3, 4).



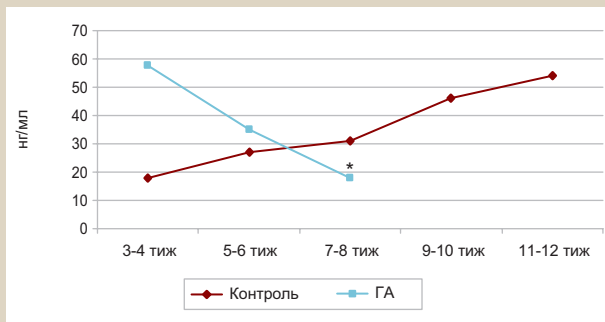


Рис. 7. Концентрація П (нг/мл) у пацієнок підгрупи ГА з невиношуванням і пацієнок із фізіологічним перебігом вагітності.

\*: вірогідність різниці з показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

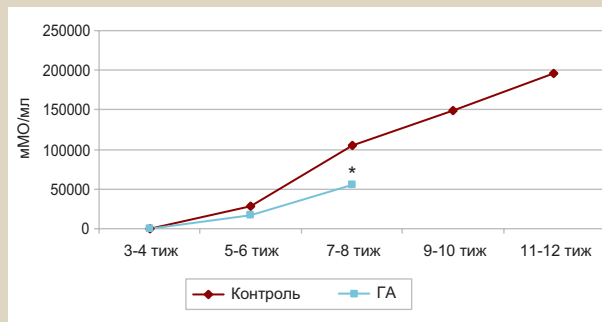


Рис. 8. Концентрація β-ХГ (мМО/мл) у пацієнок підгрупи ГА з невиношуванням і пацієнок із фізіологічним перебігом вагітності.

\*: вірогідність різниці з показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

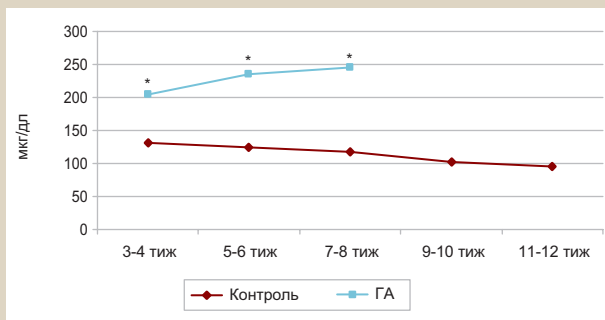


Рис. 9. Концентрація ДГЕА-С (мкг/дл) у пацієнок підгрупи ГА з невиношуванням і пацієнок із фізіологічним перебігом вагітності.

\*: вірогідність різниці з показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

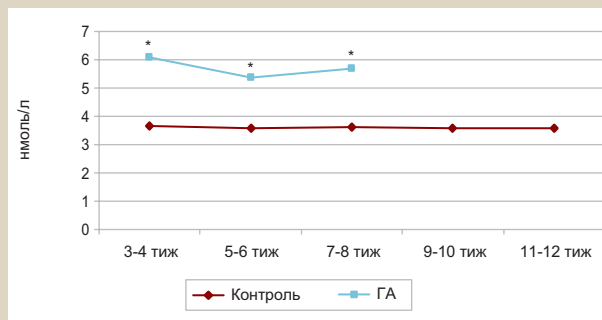


Рис. 10. Концентрація Т (нмоль/л) у пацієнок підгрупи ГА з невиношуванням і пацієнок із фізіологічним перебігом вагітності.

\*: вірогідність різниці з показниками групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Дисбаланс між високим рівнем П і нормальним рівнем β-ХГ, який характеризує стан трофобласту, вказував на зниження його функції. Про ураження трофобласту свідчили й дані УЗД, що показали в 4 пацієнок цієї підгрупи патологію хоріона (гіпоплазію, низьке прикріплення або передлежання, ретрохоріальну гематому) (рис. 5). У більшості вагітних з ускладненим перебігом гестаційного процесу детальне ультразвукове обстеження яєчників показало наявність 2 і більше жовтих тіл (рис. 6).

У пацієнок із ГА спостерігали найбільшу серед інших підгруп частоту невиношування вагітності, патології хоріона за даними УЗД. Характерною також на початку вагітності була наявність 1–2 жовтих тіл в обох яєчниках. Гормональні дослідження показали гіперсекрецію П у терміні 3–4 тижні (рівень П перевищував нормальні для цього періоду вагітності величини у 3,2 раза ( $58,5 \pm 9,6$  нг/мл,  $p < 0,05$ ); після 6 тижня при ускладненому перебігу гестації його концентрація поступово знижувалася паралельно з регресією жовтих тіл (рис. 7). У пацієнок із невиношуванням встановлено вірогідно менший приріст β-ХГ від початку дослідження (рис. 8), що поєднувався з підвищеними порівняно зі здоровими вагітними рівнями андрогенів – ДГЕА-С ( $205,7 \pm 48,3$  мкг/дл) та/або вільного Т ( $5,71 \pm 0,36$  нмоль/л) ( $p < 0,05$ ) (рис. 9, 10).

Вагітним із клінічними симптомами загрози раннього викидня та/або ехографічними ознаками патології хоріона й підвищеним рівнем Т (яєчниковий або змішаний ґенез ГА) продовжували введення гестагенів у попе-

редньому дозуванні, при високому рівні ДГЕА-С (наднирковий ґенез ГА) додатково призначали дексаметазон (0,125–0,500 мг/добу). У 36,9% пацієнок ці терапевтичні заходи результатів не дали; в усіх випадках переривання відбулось до 8 тижня вагітності.

## Обговорення

Дані, які отримали в підгрупі ГГН, на нашу думку, зумовлені низьким вихідним рівнем ендогенних гонадотропних гормонів у пацієнок, вторинною яєчникомовою недостатністю і, як наслідок, неповноцінним і недостатнім стероїдогенезом у ранні терміни гестації, що потребує адекватної гормональної підтримки. Доволі висока частота випадків самовільного викидня в цій підгрупі зумовлена пізнім, уже після появи клінічних проявів загрози викидня, призначенням вищих доз гестагенів. Отже, пацієнтки з ГГН повинні отримувати постійну гормональну підтримку гестагенами від початку вагітності у високих терапевтичних дозах (600–800 мг мікронізованого прогестерону або 30–40 мг дидрогестерону).

Після запліднення секреція П відбувається в жовтому тілі та залежить від рівня секреції ХГ трофобластом: недостатній рівень ХГ призводить до недостатньої стимуляції секреції П жовтим тілом, і гіперпрогестеронемія за принципом зворотного зв'язку блокує вироблення трофобластом ХГ, знижуючи функціональну активність жовтого тіла. За даними різних авторів, у стимульованому циклі є період післядії індукції овуляції, коли стимуля-

ція яєчників у період введення індуктора призводить до підвищеної секреції статевих стероїдів, що зберігається і після скасування препаратів. Додатковим джерелом підвищеної концентрації стероїдних гормонів (П) у ранні терміни стимульованої вагітності є формування кількох жовтих тіл, регресія функції яких відбувається після 6–7 тижня [2, 16].

Отже, нашарування суперфізіологічних концентрацій стероїдних гормонів у ранні терміни індукованої вагітності в поєднанні з екзогенним введенням гестагенів створюють так зване «хибне коло», наслідком якого є порушення процесів гестаційної трансформації ендометрію, формування неповноцінного хоріона і створення передумов для невиношування вагітності, що і визначили в підгрупах із ГПРЛ і ГА.

Для розуміння такої високої частоти невдач у підгрупі з ГА варто пригадати, що андрогени, зокрема Т, утворюються з П за участю ферментів цитохрому Р 450. Так, холестерин метаболізується в прегненолон із послідовним утворенням надалі 17-ОН-прегненолона, дегідроепіандростерона і ДГЕА-С [5]. У здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності наявні механізми, що захищають організм матері та плода від вірилізації. Один із них – здатність додаткового П, що виробляється під час вагітності, завдяки слабкій спорідненості до 5-альфа-редуктази пригнічувати перетворення Т у біологічно активніший дегідротестостерон у тканинах-мішенях. Інший – це ароматизація андрогенів (андростендіолу і Т) ферментними системами плаценти та перетворення їх на естрогени (естрон та естрадіол) [10]. В умовах вихідної дисфункції ферментних систем (недостатність 21-гідроксилази), індукованої вагітності надвисокий рівень ендогенного та екзогенного П стає джерелом гіперпродукції андрогенів, а їхній порушений метаболізм (підвищена активність 5-альфа-редуктази) обтяжує вже наявну ГА – причину найвищої серед усіх підгруп частоти невиношування вагітності.

Отримані клінічні результати дають змогу зробити висновок щодо недоцільності призначення прогестеронової підтримки в ранні терміни І триместру індукованої вагітності в пацієнок із підвищеним рівнем П і нормальним рівнем β-ХГ.

## Висновки

1. При веденні індукованої вагітності в пацієнок з ендокринним непліддям в анамнезі від початку І триместру необхідно визначати концентрацію пролактину і β-субодиниці хоріонічного гонадотропіну для призначення відповідної гормональної підтримки.

2. Критичними для пацієнок з індукованою вагітністю є перші її тижні (гіперконцентрація гормонів) та середина І триместру (регресія жовтого тіла).

3. Адекватний приріст β-субодиниці хоріонічного гонадотропіну на тлі нормо- або гіперпрогестеронемії в жінок із гіперандрогенією та гіперпролактинемією протягом перших тижнів вагітності є показанням для скасування екзогенного введення гестагенів із можливим продовженням терапії після 6–7 тижня під контролем рівня прогестерону та β-субодиниці хоріонічного гонадотропіну в динаміці.

4. Пацієнтки з гіпоталамо-гіпофізарною недостатністю повинні отримувати постійну гормональну

підтримку гестагенами від початку вагітності у високих терапевтичних дозах.

**Перспективи подальших досліджень.** Наступні дослідження впливу запропонованих схем профілактики невиношування вагітності на стан матково-плацентарно-плодової циркуляції у ІІ триместрі вагітності дадуть змогу поліпшити перинатальні результати.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення оцінки стану функціональної системи мати – плацента – плід при ускладненнях гестаційного процесу» № держреєстрації 0110U006661 (2016–2020).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.10.2018

Після доопрацювання / Revised: 02.11.2018

Прийнято до друку / Accepted: 05.11.2018

## Відомості про авторів:

Маркін Л. Б., д-р мед. наук, член-кор. НАМНУ, зав. каф. акушерства та гінекології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.  
Шатилевич К. Л., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.  
Семенина Г. Б., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

## Сведения об авторах:

Маркин Л. Б., д-р мед. наук, член-корр. НАМНУ, зав. каф. акушерства и гинекологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.  
Шатилевич К. Л., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.  
Семенина Г. Б., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

## Information about authors:

Markin L. B., MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Lviv National Medical University named after Danylo Halatsky, Ukraine.  
Shatylovych K. L., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Lviv National Medical University named after Danylo Halatsky, Ukraine.  
Semenyna H. B., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Lviv National Medical University named after Danylo Halatsky, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Вольф М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина : пер. с нем. Москва : МЕДпресс-информ, 2018. 512 с.
- [2] Воскресенский С. Л., Тришина В. Л. Содержание прогестерона в крови беременных в I и во II триместрах гестации при неблагоприятном завершении беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. №44. С. 32–39. doi: 10.17816/JOWD66432-39
- [3] Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология : пер. с англ. Москва : БИНОМ, 2010. Кн. 1. 464 с.
- [4] Кулаков В. И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с.

- [5] Лихачев В. К. Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога: Руководство для врачей. Киев, 2012. 166 с.
- [6] Нагорная В. Ф. Гиперандрогения как причина невынашивания беременности. *Акушерство. Гнекология. Генетика*. 2015. №2. С. 12–17.
- [7] Клінічний протокол «Невиношування вагітності»: наказ МОЗУ. 2008. №624.
- [8] Наказ МОЗУ «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні». 2013. №787. 16 с.
- [9] Национальный консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією (2016) / М. Д. Тронько, Ю. Г. Антипкін, В. В. Камінський та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. №4(30). С. 8–18.
- [10] Рыкова О. В. Синдром поликистозных яичников: современные возможности лабораторной диагностики. Обзор руководства по диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников. *Международный эндокринологический журнал*. 2015. №7(71). С. 69–75.
- [11] Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. Москва: Трида-Х, 2005. 304 с.
- [12] Kaur R., Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* 2016. Vol. 6. Issue 2. P. 79–83. doi: 10.4103/2229-516X.179024
- [13] Ke R. W. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet. Gyn. Clin.* 2014. Vol. 41. Issue 1. P. 103–112. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.003
- [14] Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / G. Saccone, C. Schoen, J. M. Franasiak et al. *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 107. Issue 2. P. 430–438. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
- [15] Jeve Y. B., Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J. Hum. Reprod. Science*. 2014. Vol. 7. Issue 3. P. 159–169. doi: 10.4103/0974-1208.142475
- [16] Zhu X. X., Ye H., Fu Y. L. Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a “freeze all” strategy: a randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg. *Fertility and Sterility*. 2017. Vol. 107. P. 379–386. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.030

## References

- [1] Vol'f, M., & Shtute, P. (2018) *Ginekologicheskaya e'ndokrinologiya i reproduktivnaya medicina. [Gynecological endocrinology and reproductive medicine]*. Moscow. [in Russian].
- [2] Voskresenskiy, S. L., & Trishina, V. L. (2017) Soderzhanie progesterona v krvi beremennykh v I i vo II trimestrah gestacii pri neblagopriyatnom zavershenii beremennosti [The contents of progesterone in the blood of pregnant in I and II trimesters of gestation with an unfavorable outcome of the pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, 66(4), 32–39. doi: 10.17816/JOWD66432-39 [in Russian].
- [3] Gardner, D., & Shobek, D. (2010) *Bazisnaya i klinicheskaya e'ndokrinologiya. [Basic and clinical endocrinology]*. (Book 1). Moscow: BINOM. [in Russian].
- [4] Kulakov, V. I. (2010) *Besplodnyj brak. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Infertile marriage. Modern approaches to diagnostics and treatment]*. Moscow: GE'OTAR-Media. [in Russian].
- [5] Likhachev, V. K. (2012) *Gormonal'naya diagnostika v praktike akushera-ginekologa: Rukovodstvo dlya vrachej [Hormonal diagnostics in the practice of obstetrician-gynecologist: A guide for doctors]*. Kyiv. [in Russian].
- [6] Nagornaya, V. F. (2015) Giperandrogeniya kak prichina nevyshivaniya beremennosti [Hyperandrogenism as the cause of miscarriage]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Genetika*, 2, 12–17. [in Russian].
- [7] (2008) Klinichnyi protokol «Nevynoshuvannya vahitnosti» [The clinical protocol «Noncarrying of pregnancy»]. [in Ukrainian].
- [8] (2013) Nakaz MOZU «Pro zatverdzhennia Poriadku zastosuvannia dopomizhnykh reproductyvnykh tekhnolohii v Ukraini» №787 [The order of the Ministry of Health of Ukraine «On approval of the procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine» №787]. [in Ukrainian].
- [9] Tronko, M. D., Komisarenko, V. P., Antypkin, Y. G., Kaminskyi, V. V., Shupyk, P. L., & Tatarchuk, T. F. (2016) Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientiv iz hiperprolaktynemii (2016) [National consensus on the management of patients with hyperprolactinemia (2016)]. *Reproduktivna endokrynologiya*, 4(30), 8–18. [in Ukrainian].
- [10] Rykova, O. V. (2015) Sindrom polikistoznykh yaichnikov: sovremennye vozmozhnosti laboratornoj diagnostiki. *Obzor rukovodstva po diagnostike i lecheniyu sindroma polikistoznykh yaichnikov [Polycystic ovary syndrome: current laboratory diagnostic capabilities. Review of guidelines for the diagnostics and treatment]*. *Mezhdunarodnyj e'ndokrinologicheskij zhurnal*, 7(71), 69–75. [in Russian].
- [11] Sidel'nikova, V. M. (2005) *Privychnaya poterya beremennosti [Recurrent pregnancy loss]*. Moscow: Triad-X. [in Russian].
- [12] Kaur, R., & Gupta, K. (2016) Endocrine dysfunction and recurrent

- spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res.*, 6(2), 79–83. doi: 10.4103/2229-516X.179024
- [13] Ke, R. W. (2014) Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet. Gyn. Clin.*, 41(1), 103–112. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.003
- [14] Saccone, G., Schoen, C., Franasiak, J. M., Scott, R. T., & Berghella, V. (2017) Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil. Steril.*, 107(2), 430–438.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
- [15] Jeve, Y. B., & Davies, W. (2014) Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 7(3), 159–169. doi: 10.4103/0974-1208.142475.
- [16] Zhu, X. X., Ye, H., & Fu, Y. L. (2017) Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a “freeze all” strategy: a randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg. *Fertility and Sterility*, 107(2), 379–386.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.030